

10/509919

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

Rec'd PCT/PTO 04 OCT 2004

## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

REC'D 09 MAR 2004

WIPO PCT


Référence du dossier du déposant ou du mandataire	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/01030	Date du dépôt international (jour/mois/année) 02.04.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 04.04.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D471/04		
Déposant SANOFI-SYNTHELABO et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
- ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 15 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 22.10.2003	Date d'achèvement du présent rapport 05.03.2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé  Boletti-Cremers, K N° de téléphone +49 89 2399-8541 

PCT/FR 03/01030

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

**PCT/FR 03/01030**

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

- |  |      |                |      |
|--|------|----------------|------|
| 1. Déclaration                         |      |                |      |
| Nouveauté                              | Oui: | Revendications | 1-12 |
|  | Non: | Revendications |      |
| Activité inventive                     | Oui: | Revendications | 1-12 |
|  | Non: | Revendications |      |
| Possibilité d'application industrielle | Oui: | Revendications | 1-12 |
|  | Non: | Revendications |      |

2. Citations et explications

**voir feuille séparée**

**Point V.**

Le document suivants, cité dans le RdR International , a été considéré comme pertinent pour l'examen de la présente demande . Sa numérotation sera conservée pour la suite de la procédure :

(1) EP-A-97 636, cité dans la demande.

**1. Nouveauté**

Dans la mesure où le composé de (1) ( voir page 7, ligne 23 ) a été exclu du libellé de la revendication 1 actuelle , celle-ci et toutes les revendications qui se réfèrent directement ou non à cette revendication sont maintenant considérées comme nouvelles.

Toutefois il convient de remarquer que, du fait de l' emploi d' une exclusion (disclaimer) supplémentaire , il se pourrait que la demande soit soumise à une suspension de procédure dès l' entrée de la phase régional Européenne et ce, jusqu'à l' issue des Décisions G1/03 and G2/03 , suite à la Decision T166/84 (OJ EPO 1984, 489).

**2. Activité inventive.**

Au vu de l' argumentation comparative de la Demanderesse du contenu de la demande avec le contenu de (1) et qui sous entend que le profil pharmacologique des composés décrits dans (1) est sans rapport avec celui de ceux de la demande, l' activité inventive de la demande peut être reconnue.

- $R_9$  et  $R_{10}$  identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- $R_{11}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  
-Alk-COOR<sub>12</sub> où  $R_{12}$  représente un atome d'hydrogène, un radical  
alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au  
moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome  
choisi parmi l'azote et l'oxygène  
ou  $R_3$  et  $R_4$  forment ensemble un hétérocycle insaturé de 5 à 6 chaînons,  
à condition toutefois que lorsque  $R_3$  représente un radical alcoxy et  $R_4$  représente un radical  
-O-Alk-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ou un radical hydroxy,  $R_1$  ne représente pas un atome d'hydrogène ou un  
radical alcoxy,  
éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15

On préfère un composé de formule I dans laquelle

- $R_1$  représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à  
5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à  
6 atomes de carbone ou un radical de formule :
  - -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>
  - -NH-SO<sub>2</sub>-Alk
  - -NH-SO<sub>2</sub>-Ph
  - -NH-CO-Ph
  - -N(Alk)-CO-Ph
  - -NH-CO-NH-Ph
  - -NH-CO-Alk
  - -NH-CO<sub>2</sub>-Alk
  - -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cAlk
  - -O-Alk-COOR<sub>7</sub>
  - -O-Alk-O-R<sub>8</sub>
  - -O-Alk-OH
  - -O-Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>
  - -O-Alk-CN
  - -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ph
  - -O-Alk-CO-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>
  - -CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOR<sub>7</sub>
  - -CO-NH-Alk

20

25

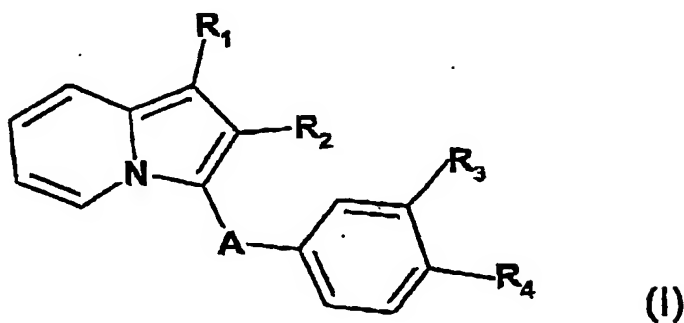
30

35

## REVENDICATIONS

## 1. Composés de formule I,

5



dans laquelle

- $R_1$  représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

10

- $-NR_5R_6$
- $-NH-SO_2-Alk$
- $-NH-SO_2-Ph$
- $-NH-CO-Ph$
- $-N(Alk)-CO-Ph$
- $-NH-CO-NH-Ph$
- $-NH-CO-Alk$
- $-NH-CO_2-Alk$
- $-O-(CH_2)_n-cAlk$
- $-O-Alk-COOR_7$
- $-O-Alk-O-R_8$
- $-O-Alk-OH$
- $-O-Alk-C(NH_2):NOH$
- $-O-Alk-NR_5R_6$
- $-O-Alk-CN$
- $-O-(CH_2)_n-Ph$
- $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$
- $-CO-NH-Alk$

15

20

25

dans lesquelles

5

10

15

20

25

30

35

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone
- cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
- n représente un nombre entier de 0 à 5,
- m représente un nombre entier de 1 à 5,
- R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R<sub>8</sub> représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical -CO-Alk ,
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical d'halogénure d'alkyle de 1 à 5 atomes de carbone comportant 3 à 5 atomes d'halogène, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- A représente un radical -CO-, -SO- ou -SO<sub>2</sub>-,
- R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule
  - -Alk-COOR<sub>7</sub>
  - -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>
  - -NH-Alk-COOR<sub>7</sub>
  - -NH-COO-Alk
  - -N(R<sub>11</sub>)-SO<sub>2</sub>-Alk-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>
  - -N(R<sub>11</sub>)-SO<sub>2</sub>-Alk

- -N(R<sub>11</sub>)-Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>
- -N(R<sub>11</sub>)-CO-Alk-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>
- -N(R<sub>11</sub>)-CO-Alk
- -N(R<sub>11</sub>)-CO-CF<sub>3</sub>
- -NH-Alk-HetN
- -O-Alk-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>
- -O-Alk-CO-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>
- -O-Alk-HetN

dans lesquels n, m, Alk, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, et R<sub>7</sub>, ont la signification donnée précédemment pour R<sub>1</sub> et

- R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R<sub>11</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical -Alk-COOR<sub>12</sub> où R<sub>12</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène

ou R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble un hétérocycle insaturé de 5 à 6 chaînons, à conditions toutefois que lorsque R<sub>3</sub> représente un radical alcoxy et R<sub>4</sub> représente un radical -O-Alk-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ou un radical hydroxy, R<sub>1</sub> ne représente pas un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés de formule I, selon la revendication 1, dans laquelle

- R<sub>1</sub> représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

- -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>
- -NH-SO<sub>2</sub>-Alk
- -NH-SO<sub>2</sub>-Ph
- -NH-CO-Ph
- -N(Alk)-CO-Ph
- -NH-CO-NH-Ph
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO<sub>2</sub>-Alk



5

10

dans lesquelles

15

20

25

30

35

- $-O-(CH_2)_n-cAlk$
- $-O-Alk-COOR_7$
- $-O-Alk-O-R_8$
- $-O-Alk-OH$
- $-O-Alk-NR_5R_6$
- $-O-Alk-CN$
- $-O-(CH_2)_n-Ph$
- $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$
- $-CO-NH-Alk$

- $Alk$  représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone
- $cAlk$  représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
- $n$  représente un nombre entier de 0 à 5,
- $m$  représente un nombre entier de 1 à 5,
- $R_5$  et  $R_6$  identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- $R_7$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- $R_8$  représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical  $-CO-Alk$ ,
- $Ph$  représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- $R_2$  représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical trifluorométhyle, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone
- $A$  représente un radical  $-CO-$ ,  $-SO_2-$ ,

- $R_3$  et  $R_4$  identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule

- $-\text{Alk}-\text{COOR}_7$
- $-\text{NR}_5\text{R}_6$
- $-\text{NH}-\text{Alk}-\text{COOR}_7$
- $-\text{NH}-\text{COO}-\text{Alk}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{Alk}$
- $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{CF}_3$
- $-\text{NH}-\text{Alk}-\text{HetN}$

dans lesquels  $n$ ,  $m$ ,  $\text{Alk}$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ , et  $\text{R}_7$ , ont la signification donnée précédemment pour  $\text{R}_1$  et

- $\text{R}_9$  et  $\text{R}_{10}$  identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- $\text{R}_{11}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-\text{Alk}-\text{COOR}_{12}$  où  $\text{R}_{12}$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- $\text{HetN}$  représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène

éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Composés de formule I, selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans laquelle

- $\text{R}_1$  représente, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical  $-\text{O}-\text{Alk}-\text{COOH}$  dans laquelle  $\text{Alk}$  représente un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone, un radical de formule  $-\text{O}-\text{Alk}-\text{Ph}$  dans laquelle  $\text{Alk}$  représente un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone et  $\text{Ph}$  représente un radical phényle éventuellement

substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone ou par un ou plusieurs radicaux carboxy, un radical de formule -NH-CO-Ph, un radical de formule -NH-SO<sub>2</sub>-Ph ou radical de formule -NH-CO-NH-Ph,

- 5       - R<sub>2</sub> représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,  
      - A représente un radical -CO-,  
      - R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy un radical alcoxycarbonyl de 2 à 6 atomes de carbone,  
10       éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

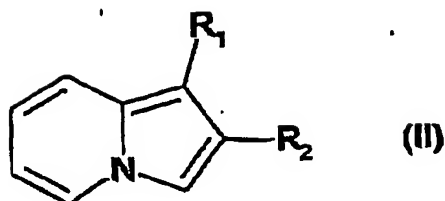
4.   Composé de formule I, selon la revendication 1, choisi parmi les composés suivants :

- (4-amino 3-méthoxy phényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone  
      - acide 3-(4-amino 3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique  
15       - acide 2-([3-(4-amino 3-méthoxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] oxy) acétique  
      - (4-amino 3-méthoxy phényl) {1-[(4-chlorobenzyl) oxy] 2-méthyl-indolizin-3-yl} méthanone  
      - (4-amino 3-méthoxy phényl) {1-[(3-méthoxybenzyl) oxy] 2-méthyl-indolizin-20       3-yl} méthanone  
      - acide 4-([3-(4-amino 3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] oxy) méthyl) benzoïque  
      - acide 3-(4-carboxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique  
      - 3-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl carbonyl] benzoate de méthyle  
25       - acide 4-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoïque  
      - acide 2-amino-5-[(1-méthoxy-2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoïque  
      - acide 2-amino-5-([1-[(3-méthoxybenzoyl)amino]-2-méthyl indolizin-3-yl] carbonyl) benzoïque  
30       - acide 2-amino-5-([2-méthyl-1-[(3,4,5-triméthoxybenzoyl)amino] indolizin-3-yl] carbonyl) benzoïque  
      - acide 2-amino-5-([1- [(3-méthoxyphényl) sulfonyl] amino]-2-méthyl indolizin-3-yl] carbonyl) benzoïque

éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

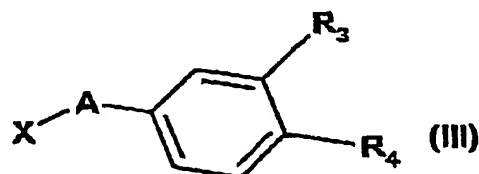
- 35   5.   Procédé de préparation des composés de formule I selon les revendications 1 à 4 caractérisé en ce que

A) l'on condense un dérivé d'indolizine de formule II,



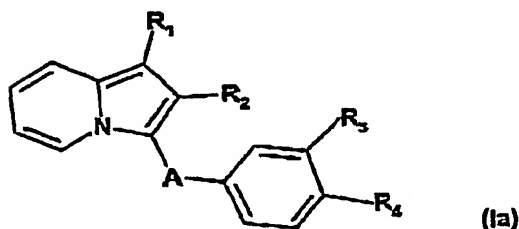
dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont la signification donnée pour la formule I mais  $R_2$  ne représente pas un atome d'hydrogène ou un radical d'halogénure d'alkyle,

5 avec un dérivé de formule III,

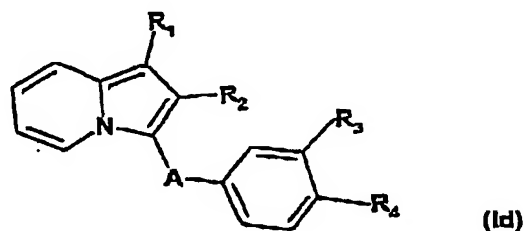


dans laquelle X représente un atome d'halogène et  $R_3$  ou  $R_4$  identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical nitro, un radical trifluoroacétamido, ou un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, pour obtenir les composés de formule Ia, Id ou Ik,

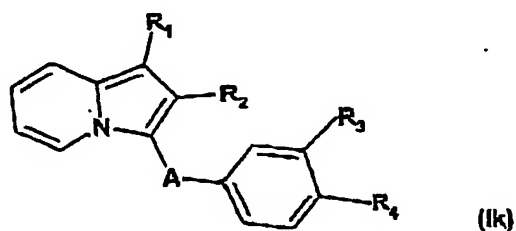
10



$R_3$  et /ou  $R_4 = -NO_2$



$R_3$  et /ou  $R_4 = -CO_2Alkyl$

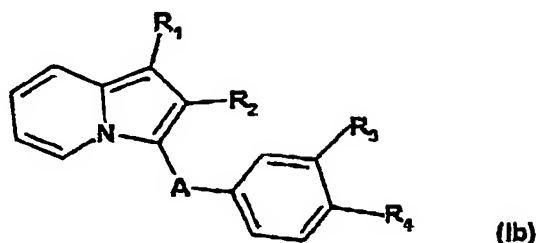


$R_3$  et /ou  $R_4 = -NH-COCF_3$

et ensuite,

- a) on soumet les composés de formule Ia à une réduction pour obtenir les composés de formule Ib,

5



$R_3$  et / ou  $R_4 = -NH_2$

dans laquelle  $R_3$  et / ou  $R_4$  représentent un radical amino, lesquels ensuite composés de formule Ib

- 10 • sont soumis l'action d'un halogénure d'alkyle pour obtenir les composés de la formule I pour lesquels  $R_4$  et / ou  $R_3$  représentent un radical  $-NR_5R_6$  (dans lequel  $R_5$  représente un atome d'hydrogène et  $R_6$  représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone) un radical  $-NH-Alk-NR_5R_6$  ou un radical  $-NH-Alk-COOR_7$  (dans lequel  $R_7$  ne représente pas un atome d'hydrogène) à partir duquel par une saponification ultérieure on obtient les composés de formule I pour lesquels  $R_4$  et / ou  $R_3$  représentent un radical  $-NH-Alk-COOR_7$  dans laquelle  $R_7$  représente un atome d'hydrogène,
- 15

ou

- 20 • sont soumis à une acylation pour obtenir les composés de formule I pour lesquels  $R_4$  et / ou  $R_3$  représentent un radical  $-NH-CO-Alk$ , ou un radical  $-NH-CO-Alk-NR_9R_{10}$ , lesquels ensuite sont soumis à une alkylation pour obtenir un radical  $-N(R_{11})-CO-Alk$  ou un radical  $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$  où  $R_{11}$  représente un radical  $-Alk-COOR_{12}$  dans lequel  $R_{12}$  ne représente pas un atome d'hydrogène, ces derniers composés sont ensuite éventuellement soumis à une saponification pour obtenir les composés de formule I pour lesquels  $R_4$  et / ou  $R_3$  représentent un radical  $-N(R_{11})-CO-Alk$  ou un
- 25

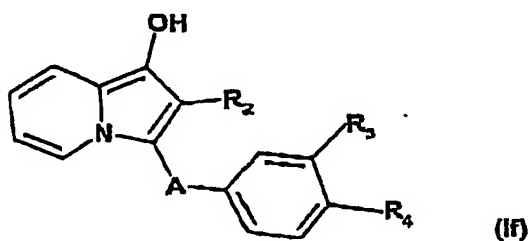
radical  $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$  où  $R_{11}$  représente un radical  $-Alk-COOH$ ,

ou

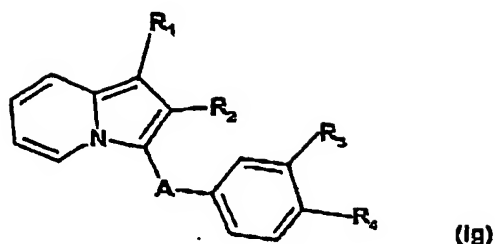
- sont soumis à une sulfonylation, pour obtenir les composés de formule I pour lesquels  $R_4$  et / ou  $R_3$  représentent un radical  $-NH-SO_2-Alk$  ou un radical  $-NH-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$ , lesquels ensuite sont soumis à une alkylation pour obtenir un radical  $-N(R_{11})-SO_2-Alk$  ou un radical  $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$  où  $R_{11}$  représente un radical  $-Alk-COOR_{12}$  dans lequel  $R_{12}$  ne représente pas un atome d'hydrogène, ces derniers composés sont ensuite éventuellement soumis à une saponification pour obtenir les composés de formule I pour lesquels  $R_4$  et / ou  $R_3$  représentent un radical  $-N(R_{11})-SO_2-Alk$  ou un radical  $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$  où  $R_{11}$  représente un radical  $-Alk-COOH$

- b) on soumet les composés de formule Id dans laquelle  $R_3$  et / ou  $R_4$  représentent un radical alcoxycarbonyl à une saponification pour obtenir les composés de formule I dans laquelle  $R_3$  et / ou  $R_4$  représente un radical carboxy,

- c) on soumet lorsque  $R_1$  représente un radical benzyloxy les composés de formule Ia à l'action de l'acide trifluoroacétique ou les composés de formule Id à une hydrogénation, pour obtenir les composés de formule If,



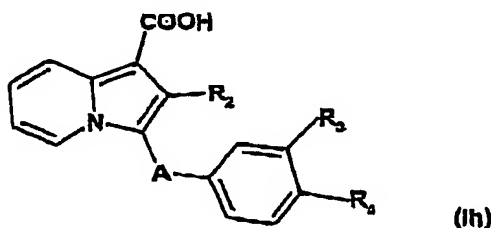
dans laquelle  $R_3$  et / ou  $R_4$  ont les significations données ci-dessus, et ensuite que l'on soumet les composés de formule If à une O-alkylation pour obtenir les composés de formule Ig,



dans laquelle  $R_3$  et / ou  $R_4$  ont les significations données ci-dessus, et  $R_1$  représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical  $-O-(CH_2)_n-cAlk$ , un radical  $-O-Alk-COOR_7$ , un radical  $-O-Alk-NR_5R_6$  un radical  $-O-(CH_2)_n-Ph$  un radical  $-O-Alk-O-R_8$ , - qui lorsque  $R_8$  représente un radical  $-COCH_3$  peut donner par saponification ultérieure un radical  $-O-Alk-OH$  - ou un radical  $-O-Alk-CN$  qui par traitement avec de l'hydroxylamine conduit à un radical  $-O-Alk-C(NH_2)=NOH$ ,

ou

- d) on soumet lorsque  $R_1$  représente un radical alcoxycarbonyle les composés de formule Ia à une saponification pour obtenir les composés de formule Ih,



dans laquelle  $R_3$  et / ou  $R_4$  ont les significations données ci-dessus, lesquels ensuite sont soumis à l'action d'un dérivé d'amine pour obtenir les composés de formule I dans laquelle  $R_1$  représente un radical  $-CO-NH-Alk$  ou à l'action d'un dérivé d'acide aminé pour obtenir les composés de formule I dans laquelle  $R_1$  représente un radical  $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$

ou

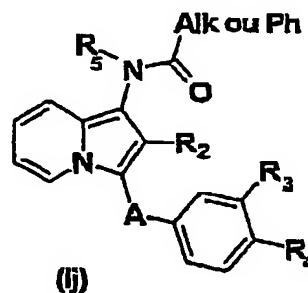
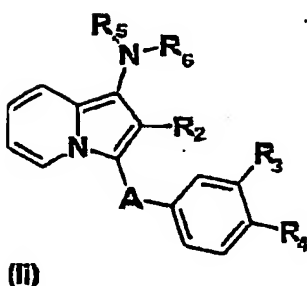
- e) on soumet lorsque  $R_1$  représente un radical  $-NH-CO_2tButyle$  les composés de formule Ia ou Id

soit à une alkylation suivie d'une déprotection et d'une éventuelle deuxième alkylation pour obtenir les composés de formule II,

81

• soit à une déprotection suivie d'une acylation pour obtenir les composés de formule Ij dans laquelle  $R_5$  représente un atome d'hydrogène, suivie d'une éventuelle alkylation pour obtenir les composés de formule Ij dans laquelle  $R_5$  représente un radical alkyle

5

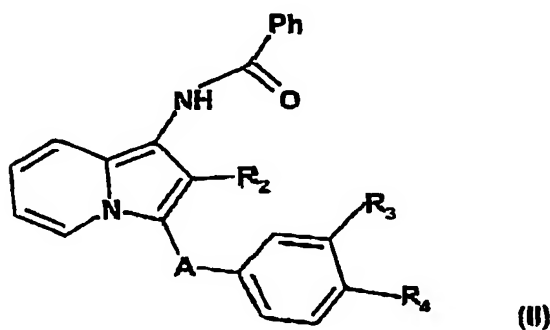


ou

f) on soumet lorsque  $R_1$  représente un radical  $-NH-CO_2tButyle$  les composés de formule Ik

10

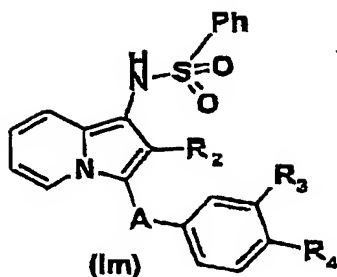
• soit à une déprotection suivie d'une acylation pour obtenir les composés de formule II



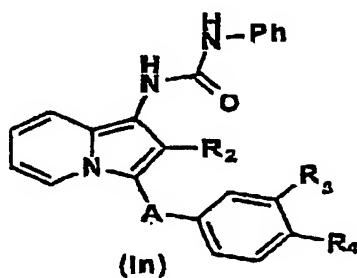
15

• soit à une déprotection suivie d'une sulfonylation pour obtenir les composés de formule Im





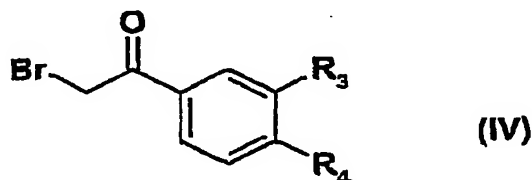
• soit à une déprotection suivie d'un traitement par un phénylisocyanate pour obtenir les composés de formule In



5

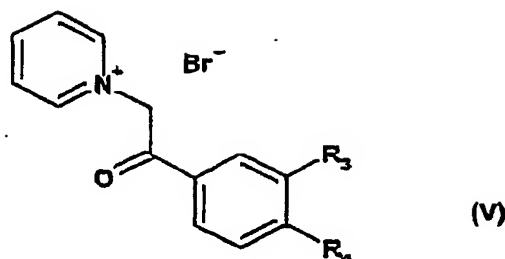
OU

10 B) lorsque  $R_1$  représente un groupement électro-attracteur,  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical un radical d'halogénure d'alkyle et A représente un radical  $-\text{CO}-$ , on fait réagir la pyridine avec une bromoacétophénone de formule IV,



15

pour obtenir les composés de formule V,



5        lesquels ensuite sont soumis à une cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'acrylate d'éthyle ou un dérivé halogéné de crotonate d'éthyle en présence d'un oxydant pour obtenir les composés de formule Ia dans laquelle  $R_1$  représente un radical éthoxycarbonyl et  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical un radical d'halogénure d'alkyle.

10

5.        6.        Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé de formule I, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés.

15

7.        Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des maladies nécessitant une modulation des b-FGF's.

20

8.        Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des carcinomes ayant un degré de vascularisation important tels que le carcinomes de poulmon, sein, prostate et œsophage, des cancers induisant des métastases tels que le cancer du colon et le cancer de l'estomac, des mélanomes, des gliomes, des lymphomes, et des leucémies.

25

9.        Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement de maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, la resténose post angioplastie, des maladies liés aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires de

30

l'hypertrophie cardiaque, ou des complications vasculaires du diabète comme les rétinopathies diabétiques.

- 5    10. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou les IBD.

- 10    11. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia).

- 15    12. Utilisation d'un composé de formule I selon la revendication 1 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile dans le traitement des maladies nécessitant une modulation des b-FGF's.

**Translation**

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/FR2003/00103



# PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SSL0082/MS	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR2003/001030	International filing date (day/month/year) 02 avril 2003 (02.04.2003)	Priority date (day/month/year) 04 avril 2002 (04.04.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 471/04		
Applicant SANOFI-SYNTHELABO et al.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>15</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</li><li>II <input type="checkbox"/> Priority</li><li>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</li><li>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</li><li>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</li><li>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</li><li>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</li><li>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</li></ul>	

Date of submission of the demand 22 octobre 2003 (22.10.2003)	Date of completion of this report 05 March 2004 (05.03.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/001030

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-3, 5-70, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages 4, filed with the letter of 24 February 2004 (24.02.2004).

☒ the claims, Nos. \_\_\_\_\_, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
Nos. 1-12, filed with the letter of 204 February 2004 (204.02.2004).

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages \_\_\_\_\_  
☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_  
☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 03/01030

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

The following document, cited in the international search report, was considered relevant for the examination of the present application. The numbering given below will be used throughout the rest of the procedure.

D1: EP-A-97636, cited in the application.

## 1. Novelty

In so far as the compound of D1 (see page 7, line 23) has been excluded from the wording of claim 1 in its present form, said claim and all claims directly or indirectly referring thereto are now considered novel.

However, pursuant to Decision T166/84 (OJ EPO 1984, 489), it should be noted that the application may be suspended upon entry into the European regional phase pending Decisions G1/03 and G2/03, on the grounds that a further disclaimer is used.

## 2. Inventive step

In view of the applicant's argument, which compares the content of the application with that of D1 and according to which the pharmacological profile of the compounds described in D1 bears no relationship with that of the compounds of the application, the inventive step of the application is acknowledged.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**